

524,420

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/017958 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/202, 9/48,
47/14, 47/02, 47/44, A61P 1/16, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010440

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 19 日 (19.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-239584 2002 年 8 月 20 日 (20.08.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日研化学
株式会社 (NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP];
〒104-0045 東京都中央区築地 1 丁目 1 2 番 6 号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川村 礼子 (KAWA-
MURA, Reiko) [JP/JP]; 〒330-0835 埼玉県さいたま市
大宮区北袋町 1 丁目 3 4 6 番地 日研化学株式会社
医薬研究所内 Saitama (JP). 江川 祐哉 (EGAWA, Yuya)
[JP/JP]; 〒330-0835 埼玉県さいたま市大宮区北袋町
1 丁目 3 4 6 番地 日研化学株式会社 医薬研究所内
Saitama (JP).(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &
CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号
京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOFT CAPSULE PREPARATION

(54) 発明の名称: 軟カプセル剤

(57) Abstract: A soft capsule preparation wherein a dispersion of (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoic acid in a vegetable oil is filled in a soft capsule having a light-blocking coating. The preparation preferably contains a surfactant such as polyoxyethylene sorbitan monooleate or glycerol monostearate. As the vegetable oil, use can be made of soybean oil, sesame oil, a mixture thereof, etc.

(57) 要約: 遮光性を有する剤皮を含む軟カプセル中に封入された(2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-テトラメチル-2,4,6,10,14-ヘキサデカペンタエン酸の植物油中分散物を含む軟カプセル剤。好ましくは界面活性剤としてモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びモノステアリン酸グリセリンなどを含み、植物油としては大豆油、ゴマ油、又はそれらの混合物などを用いることができる。

WO 2004/017958 A1

明 細 書

軟カプセル剤

技術分野

本発明は肝癌再発抑制薬として有用な (2E, 4E, 6E, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチルー-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸を含有する長期間安定な軟カプセル剤に関する。

背景技術

肝癌はその治療後、年率約 25% の再発が認められる極めて予後不良の疾患である。そのため、癌の早期発見早期治療と共に今後の重要な課題として、肝癌の再発の予防が挙げられている。ポリプレニル系化合物の一種である (2E, 4E, 6E, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチルー-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸 (以下、本明細書において「N I K - 3 3 3」と略す場合がある。) は、肝癌治療後の再発を遅延ないし予防する効果を有する化合物であることが知られている。武藤らは、N I K - 3 3 3 を肝癌治療後の患者に 1 年間経口投与したところ、本化合物が高い安全性を持ち、肝癌の再発を抑制し患者の生存率を高めたと報告している (New Eng. J. Med., 334, 1561, 1996; New Eng. J. Med., 340, 1046, 1999)。

しかしながら、N I K - 3 3 3 は光、熱、または酸素に対して不安定で酸化されやすいため、製剤化にあたっては種々の工夫が必要である。脂溶性ビタミンをはじめとして、脂溶性薬物には光及び熱に不安定で酸化されやすいものが多く、これらの化合物の製剤化に際しては種々の安定化の手法が知られている。N I K - 3 3 3 の製剤化に関しては、特公昭 63-32058 号公報にポリプレニル系化合物を落花生油に溶解して溶液を調製する方法が示されており、特開平 10-167960 号公報には N I K - 3 3 3 をピーナツオイル (落花生油) と共に

カプセルに封入してなる製剤が示されている。しかしながら、これらの方法で得られた製剤はいまだ安定性に問題があり、実用に耐え得るものではない。

発明の開示

本発明の課題は、N I K-3 3 3を含み、長期間安定な軟カプセル剤を提供することにある。

本発明者らは長期間安定なN I K-3 3 3の軟カプセル剤を提供すべく種々研究した結果、N I K-3 3 3を植物油に分散し、かつその分散物を遮光性を有する軟カプセルに封入することにより、上記の課題を解決できることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明により、遮光性を有する剤皮を含む軟カプセル中に封入された(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸の植物油中分散物を含む軟カプセル剤が提供される。

この発明の好ましい態様によれば、上記分散物が界面活性化剤を含む上記の軟カプセル剤；植物油がヨウ素価100を超える植物油である上記の軟カプセル剤；植物油が大豆油又はゴマ油である上記の軟カプセル剤；遮光性を有する剤皮が遮光剤を含有する剤皮である上記の軟カプセル剤；遮光剤が酸化チタン及び／又は黄色三二酸化鉄である上記の軟カプセル剤；剤皮がコハク化ゼラチンである上記の軟カプセル剤；及び界面活性化剤がモノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びシヨ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の界面活性化剤である上記の軟カプセル剤が提供される。

発明を実施するための最良の形態

(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸は、特公昭63-32058号公報及びJ. Chem. Soc. (c), 2154, 1966に記載されている公知物質であり、当業者が容易に入手可能な物質である。

植物油としては、植物由来の天然の植物油のほか、天然の植物油を改質することにより得られた改質油、あるいは天然由来の植物油又は改質油に類似の特性を有する合成油などを用いてもよい。植物油としては、典型的には、大豆油、綿実油、コーン油、サフラワー油、ゴマ油、ヤシ油、オリーブ油、ナタネ油等が挙げられる。植物油としては、ヨウ素価が100を超える植物油、好ましくはヨウ素価が104以上の植物油が好ましく、半乾性油（ヨウ素価が100を超え、130未満のもの）又は乾性油（ヨウ素価が130以上のもの）が好ましい。不乾性油（ヨウ素価100以下）ではNIK-333の安定化が不十分になる場合がある。ヨウ素価は、例えば日本薬局方の油脂試験法に記載されたWijs法により求めることができる。植物油の比重は、例えば、0.914以上、好ましくは0.917以上である。比重の上限は、例えば0.922程度である。好ましくは大豆油又はゴマ油を用いることができる。2種以上の植物油を混合して用いてもよい。

NIK-333を植物油に分散して分散物を調製するにあたり、界面活性剤を使用することができる。通常、界面活性剤を使用することが好ましい。界面活性剤としては、例えば、低HLB界面活性剤であるモノステアリン酸グリセリン又はセスキオレイン酸ソルビタン、高HLB界面活性剤であるモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。好ましくは、低HLB界面活性剤と高HLB界面活性剤とを組み合わせる用いることができる。例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンとモノステアリン酸グリセリンとの組み合わせが好ましい。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、低HLB界面活性剤は増粘性及び懸濁安定性の付与に寄与し、高HLB界面活性剤は生体に投与した際の消化管内での分散の形成に寄与する。

また、さらに懸濁化剤を使用することもできる。懸濁化剤としては、例えば、ミツロウ若しくはサラシミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、又は硬化油などが挙げられる。

軟カプセルの剤皮としては、例えば、ゼラチン、コハク化ゼラチン等が挙げられるが、コハク化ゼラチンを使用するのが好ましい。

遮光性を有する剤皮は、ゼラチン、コハク化ゼラチン等からなる通常の剤皮に紫外線等の光の吸収を阻害する遮光剤を添加する等の方法で得られる。

遮光剤としては、酸化チタンなど通常の遮光剤を用いることができる。酸化チタンのみでは遮光性が不十分な場合には、他の遮光剤（例えば着色剤）を合わせて用いることが望ましい。遮光剤としては、N I K-3 3 3 と相互作用しないもの、及び軟カプセル中の分散物への移行がないものを選択する必要がある。

遮光剤としては、例えば、酸化チタンのほか、黄色三二酸化鉄、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号、食用赤色 3 号、食用赤色 1 0 2 号、食用赤色 1 0 5 号、食用赤色 1 0 6 号、又は三二酸化鉄等、従来から遮光剤又は着色剤として使用されているものを挙げることができる。本発明では、酸化チタンと黄色三二酸化鉄とを組み合わせ用いることが特に好ましい。

また、本発明では、剤皮に可塑剤として濃グリセリン、D-ソルビトールを添加することが好ましい場合が多い。

軟カプセル剤に含まれる分散物中の各成分の割合は特に限定されないが、通常以下の範囲で使用される。

植物油はN I K-3 3 3（1重量部）に対して0.5～10重量部、好ましくは0.7～3重量部使用される。界面活性剤は植物油1重量部に対して0.005～0.4重量部、好ましくは0.02～0.2重量部使用される。遮光剤は紫外線等の光の吸収をほぼ完全に阻害できる量用いればよく、通常、剤皮1重量部に対して0.0005～0.05重量部、好ましくは0.001～0.01重量部使用される。分散物中のN K K-3 3 3の粒径は特に限定されないが、例えば、30ないし50 μ mである。

本発明の軟カプセル剤は、カプセル剤皮中にN I K-3 3 3を含む分散物を通常の方法で充填して密封することにより容易に製造できる。

実施例

以下に本発明の範囲に包含される代表的な実施例の幾つかを挙げて本発明をさ

らに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

実施例 1 (安定性試験)

NIK-333 を密栓瓶に入れ、さらにアルミ袋に入れた。この検体を 25℃ で保存し、0、1、又は 3 ヶ月後に過酸化価を測定した。結果を表 1 に示す。

表 1

保存期間 (月)	0	1	3
過酸化価 (meq/kg)	0.4	6.2	14.4

実施例 2 (各種油中における安定性試験)

NIK-333 を大豆油、ゴマ油、落花生油、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) にそれぞれ分散し (33 w/w %)、褐色バイアル瓶に小分けした。この際、バイアル内はアルゴンガスにて置換した。この分散物を 25 又は 40℃ にて保存し、0、2、又は 4 週間後に HPLC にて純度を確認した。結果を表 2 及び表 3 に示す。

表 2

25℃保存 (NIK-333 残存率 (%))

	保存期間 (週)		
	0	2	4
大豆油	100.0	100.0	100.0
ゴマ油	100.0	100.1	99.4
落花生油	100.0	99.9	97.1
MCT	100.0	67.7	17.5

表 3

40°C保存 (NIK-333 残存率 (%))

	保存期間 (週)		
	0	2	4
大豆油	100.0	98.2	99.2
ゴマ油	100.0	99.8	98.5
落花生油	100.0	98.0	63.3
M C T	100.0	54.4	0.0

実施例 3 (分散物の調製)

NIK-333	150 mg
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	15 mg
モノステアリン酸グリセリン	6 mg
大豆油	204 mg

上記処方大豆油、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びモノステアリン酸グリセリンを加温溶解後、冷却し、NIK-333を混合・分散した後、脱泡して分散物を調製した。

実施例 4 (軟カプセル剤皮の調製)

コハク化ゼラチン	134 mg
濃グリセリン	27 mg
D-ソルビトール液	27 mg
酸化チタン	1.3 mg

上記処方の濃グリセリン、70%D-ソルビトール液、酸化チタン及び水を加えて攪拌し、分散物を得た。この分散物に60°Cに加温したコハク化ゼラチン溶液を添加して攪拌して溶解させた。混合物を減圧脱泡した後、精製水で粘度を調整

して軟カプセル剤皮を得た。

実施例 5（軟カプセル剤皮の調製）

コハク化ゼラチン	1 3 4 m g
濃グリセリン	2 7 m g
D-ソルビトール液	2 7 m g
酸化チタン	0 . 7 m g
黄色三二酸化鉄	0 . 5 m g

黄色三二酸化鉄を使用した以外は実施例 4 と同様の方法で剤皮を調製した。

実施例 6（光安定性試験）

実施例 3 の分散物を実施例 4 及び実施例 5 で得た軟カプセル剤皮にそれぞれカプセル成型機（ライナー社製ロータリー充填機）を用いて封入した。得られた軟カプセル剤について、光安定性試験（総照度 120 万 lux・hr）を実施し、H P L C にて N I K-3 3 3 の含量を測定し、残存率を求めた。

表 4

光安定性（NIK-333 残存率（%））

	光照射前	光照射後
実施例 4	100. 0	98. 3
実施例 5	100. 0	100. 0

実施例 7（医薬組成物の調製）

N I K-3 3 3	7 5 m g
モノレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン	8 m g
モノステアリン酸グリセリン	3 m g
大豆油	1 0 2 m g

上記処方で実施例 3 と同様の方法で調製した。

実施例 8 (軟カプセル剤皮の調製)

コハク化ゼラチン	7 8 m g
濃グリセリン	1 6 m g
D-ソルビトール液	1 6 m g
酸化チタン	0. 4 m g
黄色三二酸化鉄	0. 3 m g

上記処方で実施例 5 と同様の方法で調製した。さらに、実施例 6 と同様の方法で軟カプセル剤を得た。

実施例 9 (安定性試験)

実施例 8 で得られた軟カプセル剤を 2 5℃、湿度 6 0 % (6 0 % R H)、4 0℃、湿度 7 5 % (7 5 % R H) で保存し、含量及び過酸化物価を測定した。N I K-3 3 3 の含量を表 5 に、過酸化物価を表 6 にそれぞれ示した。

表 5

N I K-3 3 3 含量 (%)

保存条件	保存期間 (月)					
	0	1	6	12	18	24
25℃, 60%RH	102. 5	100. 5	100. 8	100. 2	101. 2	100. 8
40℃, 75%RH	102. 5	101. 1	101. 5	—	—	—

表 6

保存条件	過酸化物価 (meq/kg)					
	保存期間 (月)					
	0	1	6	12	18	24
25℃, 60%RH	0.3	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8
40℃, 75%RH	0.3	0.7	1.1	—	—	—

産業上の利用可能性

本発明の軟カプセル剤は、N I K-3 3 3 が極めて不安定な物質であるにもかかわらず、長期間の保存においても安定である。

請 求 の 範 囲

1. 遮光性を有する剤皮を含む軟カプセル中に封入された(2E, 4E, 6E, 10E)－3, 7, 11, 15－テトラメチル－2, 4, 6, 10, 14－ヘキサデカペンタエン酸の植物油中分散物を含む軟カプセル剤。
2. 上記分散物が1種又は2種以上の界面活性化剤を含む請求の範囲第1項に記載の軟カプセル剤。
3. 界面活性化剤がモノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びショ糖脂肪酸エステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の界面活性化剤である請求の範囲第2項に記載の軟カプセル剤。
4. 界面活性化剤としてモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びモノステアリン酸グリセリンを含む請求の範囲第2項に記載の軟カプセル剤。
5. 植物油がヨウ素価100を超える植物油又はそれらの混合物である請求の範囲第1項ないし第4項に記載の軟カプセル剤。
6. 植物油が大豆油、ゴマ油、又はそれらの混合物である請求の範囲第1項ないし第5項に記載の軟カプセル剤。
7. 遮光性を有する剤皮が遮光剤を含有する剤皮である請求の範囲第1項ないし第6項に記載の軟カプセル剤。
8. 遮光剤が酸化チタン、黄色三二酸化鉄、又はそれらの組み合わせである請求の範囲第7項に記載の軟カプセル剤。
9. 剤皮がコハク化ゼラチンである請求の範囲第1項ないし第8項に記載の軟カプセル剤。

要 約 書

遮光性を有する剤皮を含む軟カプセル中に封入された(2E, 4E, 6E, 10E) - 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸の植物油中分散物を含む軟カプセル剤。好ましくは界面活性剤としてモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びモノステアリン酸グリセリンなどを含み、植物油としては大豆油、ゴマ油、又はそれらの混合物などを用いることができる。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/202, 9/48, 47/14, 47/02, 47/44, A61P1/16, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/202, 9/48, 47/14, 47/02, 47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 847754 A1 (LEBER CO., LTD.), 17 June, 1998 (17.06.98), Full text & JP 10-167960 A	1-9
Y	EP 1046630 A1 (NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.), 25 October, 2000 (25.10.00), In particular, Par. No. [0004] & JP 2001-2621 A In particular, Par. No. [0003]	1-9
Y	JP 62-77317 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 09 April, 1987 (09.04.87), Full text (Family: none)	2-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 September, 2003 (16.09.03)

Date of mailing of the international search report
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10440

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 54-46821 A (Grelan Phamaceutical Co., Ltd.), 13 April, 1979 (13.04.79), Full text (Family: none)	2-6
Y	JP 55-22645 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 February, 1980 (18.02.80), Full text (Family: none)	1-9
Y	JP 58-109415 A (Teysan Pharmaceuticals Co., Ltd.), 29 June, 1983 (29.06.83), Full text (Family: none)	1-9
Y	JP 63-166824 A (Toyo Jozo Co., Ltd.), 11 July, 1988 (11.07.88), Full text (Family: none)	1-9
Y	JP 55-138457 A (Tokai Kapuseru Kabushiki Kaisha), 29 October, 1980 (29.10.80), Full text (Family: none)	9
Y	WO 01/015702 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), Full text (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/202, 9/48, 47/14, 47/02, 47/44,
A61P1/16, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/202, 9/48, 47/14, 47/02, 47/44,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 847754 A1 (LEBER CO., LTD.) 1998.06.17 全文 & JP 10-167960 A	1-9
Y	EP 1046630 A1 (NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.) 2000.10.25 特に段落番号【0004】 & JP 2001-2621 A 特に段落番号【0003】	1-9
Y	JP 62-77317 A (協和発酵工業株式会社) 1987.04.09 全文 ファミリーなし	2-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 54-46821 A (グレラン製薬株式会社) 1979. 04. 13 全文 ファミ リーなし	2-6
Y	JP 55-22645 A (藤沢薬品工業株式会社) 1980. 02. 18 全文 ファミ リーなし	1-9
Y	JP 58-109415 A (帝三製薬株式会社) 1983. 06. 29 全文 ファミ リーなし	1-9
Y	JP 63-166824 A (東洋醸造株式会社) 1988. 07. 11 全文 ファミ リーなし	1-9
Y	JP 55-138457 A (東海カプセル株式会社) 1980. 10. 29 全文 ファ ミリーなし	9
Y	WO 01/015702 A1 (中外製薬株式会社) 2001. 03. 08 全文 ファミ リーなし	1-9